

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-3371

(P2002-3371A)

(43)公開日 平成14年1月9日(2002.1.9)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 31/19

7/00

7/06

A 6 1 P 17/10

識別記号

F I

A 6 1 K 31/19

7/00

7/06

A 6 1 P 17/10

テマコト^{*}(参考)

4 C 0 8 3

C 4 C 2 0 6

Y

審査請求 未請求 請求項の数9 O.L (全11頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2000-186567(P2000-186567)

(22)出願日

平成12年6月21日(2000.6.21)

(71)出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72)発明者 中沢 陽介

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72)発明者 田島 正裕

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(74)代理人 100092901

弁理士 岩橋 祐司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤及びそれを有効成分とする医療用組成物、化粧料組成物、養毛料、皮膚障害治療剤

(57)【要約】

【課題】特に優れたステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害効果を有し、医薬品、医薬部外品、化粧品等の分野において、養毛料、ニキビ（尋常性ぎ瘡）治療用皮膚外用剤等に有効に用いられ得るステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤及びそれを含有する医療用組成物、化粧料組成物、養毛料、皮膚障害治療剤を提供する。

【解決手段】3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸及び／又はその誘導体、特に式

C_nH_mO_z

〔炭素原子数nは12～28、水素原子数m=(n-8)～(2n-4)〕で表される不飽和脂肪酸及び／又はその誘導体を有効成分として含有する5 α -リダクターゼ活性阻害剤及び医療用組成物、化粧料組成物、養毛料、皮膚障害治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸及び／又はその誘導体を有効成分として含有するステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤。

【請求項2】 請求項1記載の活性阻害剤において、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸が、式



〔炭素原子数nは12～28、水素原子数m=(n-8)～(2n-4)〕で表される不飽和脂肪酸であることを特徴とするステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤。

【請求項3】 請求項1または2記載の活性阻害剤において、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸が17-octadecenoic acid, 9,12-octadecadienoic acid, 8,11-eicosadienoic acid, 5, 8, 11-eicosatrienoic acid, 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid及び5,7-docosadienoic acidからなる群の化合物から選ばれる1種または2種以上であることを特徴とするステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤。

【請求項4】 請求項1～3のいずれかに記載のステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤を有効成分とする医薬用組成物。

【請求項5】 請求項4記載の医薬用組成物において、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸の含有量が0.005～2.0重量%であることを特徴とする医薬用組成物。

【請求項6】 請求項1～3のいずれかに記載のステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤を有効成分とする化粧料組成物。

【請求項7】 請求項6記載の化粧料組成物において、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸の含有量が0.005～2.0重量%であることを特徴とする化粧料組成物。

【請求項8】 請求項1～3のいずれかに記載のステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤を有効成分とする養毛料。

【請求項9】 請求項1～3のいずれかに記載のステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤を有効成分とする皮膚障害治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤及びそれを含有する医療用組成物、化粧料組成物、特に養毛料及び皮膚障害治療剤の効果改善に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、男性型禿や脱毛症、脂漏、ニキビ（尋常性ざ瘡）は、男性ホルモンや、男性ホルモンからの代謝物等が原因とされている。特に、主要な男性ホルモンであるテストステロンがステロイド5 α -リダ

10

クターゼにより5 α -ジヒドロキシテストステロン（DHT）に代謝され、これが種々の皮膚障害を引き起す原因となっていることが、近年の研究で明らかとなつた。

【0003】男性型脱毛では、薄毛の見られる頭頂部の方が、薄毛の見られない側頭部よりもステロイド5 α -リダクターゼ活性が高いことが明らかとなっており、DHTが、細胞内の核の受容体と結合して皮脂腺の増殖を促進する一方、毛母細胞にも作用して細胞増殖を抑制し、毛髪の成長を妨げるものとされている。

【0004】このため従来の養毛料にはエストラジオールなどの女性ホルモン剤や抗男性ホルモン剤、特に、最近では、テストステロンからDHTへの代謝を司るステロイド5 α -リダクターゼの活性を阻害する物質の研究が進んできている。

20

【0005】さらに最近の研究では、ヒトのステロイド5 α -リダクターゼには、組織全般に存在するタイプIと、前立腺などの男性ホルモン標的組織などに主に存在するタイプIIの、少なくとも2種類のアイソザイムが存在していることが明らかとなり、各タイプを特異的に阻害する物質の探求が進められている。ヒトの頭皮毛包では、タイプI、タイプIIの両タイプが存在し、共に、男性型脱毛の進行に関与していることが解明されてきている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記従来技術において、ホルモン剤は副作用や安全性の面から医師の管理下での使用が必要で、一般消費者向け化粧品には配合基準の規制があり化粧品への使用には限界がある。

30

【0007】他方、ステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害物質については、各種植物抽出物の中に見出され、その報告もされている（特開昭60-146829号、同63-88121号、同64-3125号、特公平6-47554号等）が、これらはいずれも、その作用・効果の面で不十分であったり、あるいは安全性、コスト面において十分満足し得る程度に至っていない。

40

【0008】本発明は前記従来技術を鑑み為されたものであり、その目的は、特に優れたステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害効果を有し、医薬品、医薬部外品、化粧品等の分野において、養毛料、ニキビ（尋常性ざ瘡）治療用皮膚外用剤等に有効に用いられ得るステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤及びそれを含有する医療用組成物、化粧料組成物、養毛料、皮膚障害治療剤を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために銳意研究を重ねた結果、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸に、極めて優れたステロイド5 α -リダクターゼ阻害効果を有することを見出した。

50

本発明はこれらの知見に基づくものである。

【0010】すなわち、本発明のステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤は、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸及び／又はその誘導体を有効成分として含有する。

【0011】また、本発明のステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤においては、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸が、特に式



〔炭素原子数nは12～28、水素原子数m=(n-8)～(2n-4)〕で表される不飽和脂肪酸であることが好適である。

【0012】また、本発明のステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤においては、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸が17-octadecenoic acid、9,12-octadecadienoic acid、8,11-eicosadienoic acid、5, 8, 11-eicosatrienoic acid、5, 8, 11,14-eicosatetraenoic acid及び5,7-docosadienoic acidからなる群の化合物から選ばれる1種または2種以上であることが好適である。

【0013】また、本発明の医薬用組成物は、前記ステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤を有効成分とすることを特徴とする。また、本発明の医薬用組成物においては、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸の含有量が0.005～20重量%であることが好適である。

【0014】また、本発明の化粧料組成物は、ステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤を有効成分とすることを特徴とする。また、本発明の化粧料組成物においては、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸の含有量が0.005～20重量%であることが好適である。

【0015】また、本発明の養毛料は、ステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤を有効成分とすることを特徴とする。また、本発明の皮膚障害治療剤は、ステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤を有効成分とすることを特徴とする。

【0016】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳述する。

本発明のステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤及び医薬用組成物、化粧料組成物は、上述したように3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸及び／又はその誘導体を有効成分とする。

【0017】本発明のステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤及び組成物の有効成分となりうる3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸類は、人体に対する安全性が確保されている限りにおいて特に限定されるものではないが、炭素数が12以上28以下で、かつ3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸が好ましい。具体的には例えば17-octadecenoic acid、9,12-octadecadienoic acid、8,11-eicosadienoic acid、5, 8, 11-eicosatrienoic acid、5, 8, 11,14-eicosatetraenoic acid及び5,7-docosadienoic acid等を挙げることができる。また、1

10

つ以上の3重結合の他に、2重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸も含めることができる。

【0018】これらの3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸類又はそれらの誘導体は、それぞれ公知の方法で製造することができる。また、市販品を用いることができるのは勿論である。

10

【0019】これらの3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸類は、強いステロイド 5α -リダクターゼ阻害効果、養毛効果及び皮膚障害治療効果を有しており、これらを単独でまたは2種以上を組み合わせて、本発明ステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤及び組成物の有効成分とすることができます。

10

【0020】本発明ステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤及び組成物は、ステロイド 5α -リダクターゼ阻害効果に優れることから、ステロイド 5α -リダクターゼ活性に関連する症状等の予防・処置のための医薬・化粧料分野における各種医薬用組成物、化粧料組成物等に用いることができ、具体的には例えばニキビ（尋常性ざ瘡）の予防および処置用化粧料、並びに包括的なざ瘡の予防および処置用医薬製剤、皮膚障害治療剤、頭髪の養毛料などに用いることができる。なお、ここで「養毛」とは、育毛、発毛促進、脱毛防止、さらには、ふけ、痒み抑制作用などを包含する概念で用いられる。

20

【0021】本発明ステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤及び組成物は、上記以外の、ステロイド 5α -リダクターゼの作用に起因する傷害や疾患の予防または治療に用いられることはもちろんで、皮膚外用に限定されるものではなく、また使用目的に応じて希釈剤、賦形剤等を配合してもよい。剤型も任意で、経口用、非経口用剤型のいずれでもよく、例えば液状、シロップ状、錠剤の剤型の製剤とができる。特に液状製剤としては、生理食塩液、エタノール、1, 3-ブチレングリコールを希釈剤または担体として使用することができる。

30

【0022】なお、本発明においては、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸の誘導体も本発明範囲内に含む。具体的にこの誘導体の態様としては、例えばモノグリセライド、ジグリセライド、トリグリセライド、製薬学上許容される塩、エステル、アミド、二塩基酸若しくはその製薬学上許容される塩等が挙げられる。

40

【0023】またクリーム状製剤とするには、高級脂肪酸、高級アルコール、エステル等を担体として使用することができる。

40

【0024】本発明のステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤を、医薬用組成物、化粧料組成物として用いる場合、その投与量は、組成物の剤形形態または使用目的等に応じて変動し得るので特定されるものでないが、一般に1日あたり4～10mg程度である。また、本発明のステロイド 5α -リダクターゼ活性阻害剤である3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸及び／又はその誘導

50

体は、医薬用組成物や化粧料組成物中に、好ましくは0.005～20重量%、より好ましくは0.001～10重量%となるように配合される。0.005重量%未満では本発明効果を十分に発揮することが困難な場合があり、一方、20重量%を超えると製剤上好ましくない。

【0025】本発明のステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤を養毛料に用いる場合、アルコキシカルボニルビリジンN-オキシドの他、塩化カルプロニウム、センブリエキス、アセチルコリン誘導体等の血管拡張剤、セリン、メチオニン等のアミノ酸類、ビタミンB₆、ビタミンEおよびその誘導体、ビオチン等のビタミン類、パントテン酸およびその誘導体、グリチルレチン酸およびその誘導体、ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸エステル類、セファランチン等の皮膚機能亢進剤、エストラジオール等の女性ホルモン剤等を同時に配合してもよい。さらに、通常、養毛料に用いられる添加剤、例えば、ヒノキチオール、ヘキサクロロフェン、ベンザルコニウムクロリド、セチルビリジニウムクロリド、ウンデシレン酸、トリクロロカルバニリドおよびピチオノール等の抗菌剤、メントール等の清涼剤、サリチル酸、亜鉛およびその誘導体、乳酸およびそのアルキルエステル等の葉剤、クエン酸等の有機酸類、トラネキサム酸等のプロテーゼ阻害剤、アルギニン等のアミノ酸類、オリーブ油、スクワラン、流動パラフィン、イソプロピルミリステート、高級脂肪酸、高級アルコール等の油分、グリセリン、プロビレングリコール等の多価アルコール、その他界面活性剤、香料、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色素、エタノール、水、保湿剤、増粘剤等を、本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

【0026】本発明のステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤及び医薬用組成物、化粧料組成物は、特に優れたステロイド5 α -リダクターゼ阻害効果を有し、医薬品、医薬部外品、化粧品等の分野において、特に養毛料、ニキビ（尋常性ざ瘡）治療用皮膚障害治療剤等に有效地に用いられ得る。

【0027】

【実施例】次に実施例をあげて本発明をさらに具体的に*

* 説明する。本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。

【0028】（実施例1）：本発明ステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤のステロイド5 α -リダクターゼ阻害効果の測定法及びトリコグラム試験法は以下の通りに行った。

【0029】I. ステロイド5 α -リダクターゼのタイプ別阻害効果の測定

ステロイド5 α -リダクターゼのタイプ別阻害効果の測定は、以下の方法により行うことができる。

【0030】すなわち、ステロイド5 α -リダクターゼのタイプI特異的阻害効果の測定には、タイプIを主に产生している正常ヒト肝臓細胞（Chang Liver）やヒト頭髪の毛乳頭細胞等が好ましく用いられ、またステロイド5 α -リダクターゼのタイプII特異的阻害効果の測定には、タイプIIを主に产生しているヒト新生児包皮（Hs-68）や前立腺細胞等が好ましく用いられる。本実施例では、タイプI阻害の測定用に正常ヒト肝臓細胞（Chang Liver）を、タイプII阻害の測定用にヒト新生児包皮腺維芽細胞（Hs-68）の生細胞を用いた。

【0031】これらヒト由来の各細胞を用い、細胞培養上清中で、細胞膜中のステロイド5 α -リダクターゼの働きにより、テストステロンがDHTに還元される量、またはアンドロステンジオンがアンドロスタンジオンに還元される量を測定し、以下に示す数式に従って5 α -リダクターゼ阻害率を求めることにより評価できる。本実施例ではアンドロステンジオンがアンドロスタンジオンに還元される量を測定することにより行った。3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸を被験物質としたステロイド5 α -リダクターゼ阻害効果試験の結果を表1に示す。

【0032】

【数1】5 α -リダクターゼ阻害率（%） = [1 - (被験物質を添加した時のDHT生成量 / 被験物質を添加しない時のDHT生成量)] × 100

【0033】

【表1】

被験物質	略記	阻害率（%）	
		試料濃度 : 10 μM	タイプ1 タイプ2
17-octadecynoic acid(*1) CH≡C(CH ₂) ₁₅ COOH	C18:1	51.2	54.7
9,12-octadecadiynoic acid H ₃ C(CH ₂) ₄ C≡CCH ₂ C≡C(CH ₂) ₆ COOH	C18:2	77.8	72.3
8,11-eicosadiynoic acid(*2) H ₃ C(CH ₂) ₅ C≡CCH ₂ C≡C(CH ₂) ₆ COOH	C20:2	66.9	62.0
5,8,11-eicosatriynoic acid(*3)	C20:3	50.6	60.3

$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$			
5,8,11,14-eicosatetraynoic acid(*4)	C20:4	69.5	66.9
$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$			
5,7-docosadiynoic acid	C22:2	58.4	50.8
$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_13\text{C}\equiv\text{CC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$			

*1 慣用名 : 17-ODA

*2 慣用名 : EDYA

*3 慣用名 : ETI

*4 慣用名 : ETYA

【0034】また、つぎに比較のため、2重結合を有するが3重結合を有さない不飽和脂肪酸を被験物質としたステロイド5 α -リダクターゼ阻害効果試験の結果を表*

*2に示す。

【0035】

【表2】

被験物質	略記	阻害率 (%)	
		試料濃度 : 10 μM タイプ1	タイプ2
cis-6-octadecenoic acid(*1) $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_19\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	C18:1	1.4	4.9
cis-9-octadecenoic acid(*2) $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	C18:1	2.7	2.4
cis-9,12-octadecadienoic acid(*3) $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	C18:2	9.1	5.1
cis-5,8,11-eicosatrienoic acid(*4) $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	C20:3	2.0	7.1
cis-8,11,14-eicosatrienoic acid(*5) $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	C20:3	5.7	8.5
cis-11,14,17-eicosatrienoic acid $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$	C20:3	5.0	5.5
cis-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid(*6) $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	C20:4	5.8	9.8

*1 慣用名 : Petroselinic acid

*2 慣用名 : Oleic acid

*3 慣用名 : Linoleic acid

*4 慣用名 : MEAD acid

*5 慣用名 : Homo- γ -linolenic acid

*6 慣用名 : Arachidonic acid

【0036】表1に示した通り、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸は、いずれも、ステロイド5 α -リダクターゼのタイプI及びタイプIIの両方を強力に阻害する効果を有することがわかった。これに対して、3重結合を有さない不飽和脂肪酸は、いずれも、表2に示した通り、ステロイド5 α -リダクターゼのタイプI及びタイプIIの両方を阻害する効果が3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸の10分の1程度になることがわかる。また、表1の5,8,11-eicosatriynoic acidと表2のcis-5,8,11-eicosatrienoic acid、表1の5,8,11,14-eicosatetraynoic acidと表2のcis-5,8,11,14-eicosatetra-

enoic acidは、3重結合と2重結合の位置が同じ化合物であるが、ステロイド5 α -リダクターゼを阻害する効果が極端に異なることがわかる。

【0037】I.I. トリコグラム試験

養毛料（すなわち、発毛促進または脱毛防止）に関する本発明の効果は、下記のトリコグラム試験を行うことにより評価することができる。

【0038】（被検試料の調製）95%エタノール70重量%に、5, 8, 11, 14-eicosatetraynoic acidを0.1重量%、硬化ヒマシ油エチレンオキシド（40モル）付加物を0.5重量%添加し、攪拌溶解した。次に、イ

イオン交換水を100重量%になるまで添加、混合して液状の養毛料を調製した。対照として、上記5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acidを含まない組成物（対照品）を調製した。

（トリコグラム試験による評価）

【0039】上記被検試料（本発明品および対照品）を用い、男性パネル（18名）によりトリコグラム試験を行った。

【0040】すなわち被検試料の使用前と使用後の抜去毛髪の毛根を顕微鏡下で観察し、毛根の形態から休止期毛根数を計数し、その割合の増減によって養毛料の育毛作用を比較した。休止期毛根とは成長の止まった毛の毛根であり、脱毛を訴える人は正常な人よりもこの休止期毛根の割合が多いことが認められている。

*

* 【0041】具体的には、本発明品を男性パネル10名の頭皮に、対照品を他の男性パネル8名の頭皮に、それぞれ1日2回、1回2mlずつ6ヶ月間連続して塗布し、塗布直前および6ヶ月間塗布終了直後に被験者1名につきそれぞれ100本ずつ抜毛し、塗布前後における休止期毛根の割合を調べ、（塗布後の休止期毛根の割合）の（塗布前の休止期毛根の割合）に対する変化を調べ、測定した。結果を表3に示す。

【0042】

10 【数2】〔（塗布後の休止期毛根の割合）／（塗布前の休止期毛根の割合）〕×100（%）

【0043】

【表3】

被検試料	本発明組成物	対照品
30%以上減少	4人	0人
15～30%減少	5人	0人
±15%	1人	0人
15～30%増加	0人	4人
30%以上増加	0人	4人
効果判定	有効	無効

【0044】表3に示した通り、本発明のステロイド5 α -リダクターゼ活性阻害剤はその育毛効果が優れていることが確認された。

【0045】尋常性ざ瘡（ニキビ症状）の改善効果試験※

（A相）

ソルビトール	3.0
グリセリン	5.0
レゾルシン	0.02
イオン交換水	残部

（B相）

17-octadecenoic acid	0.1
ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油	0.5
9.5%エタノール	20.5
香料	適量

【0046】（調製法）A相の各成分を混合溶解し、これにB相の混合溶液を攪拌しながら加えて均質な溶液として化粧水を調製した。

【0047】なお、対照品として、上記化粧水の成分として17-octadecenoic acidを配合しない組成物を調製した。

【0048】上記被検試料（本発明品および対照品）を用い、年齢13～23歳の男子40名、女子40名をパネルとし、毎日2回、洗顔後に化粧水を少量塗布し、2★

※実施例2：化粧水

被検試料として下記組成の化粧水を調製した。なお、配合量は重量%である。

40★週間後にニキビ症状の改善効果を下記評価基準に従って判定した。結果を表4に示す。

【0049】（評価基準）

全治： 症状がまったくなくなった

著効： 著しく改善効果が認められた

有効： 症状が全般的に軽くなった

無効： 使用前後で症状に変化がみられなかった

【0050】

【表4】

被検試料	本発明組成物	対照品
------	--------	-----

性別	11		12	
	男	女	男	女

評価	11		12	
全治	5人	4人	0人	0人
著効	8人	5人	0人	0人
有効	6人	6人	5人	3人
無効	1人	5人	15人	12人
全症例中の有効率	95%	75%	25%	15%

【0051】表4に示した通り、本発明ステロイド5α-リダクターゼ活性阻害剤はその尋常性ざ瘡（ニキビ症状）の改善効果が優れていることが確認された。

【0052】つぎに、被検試料として下記組成の化粧水を調製し、前記尋常性ざ瘡（ニキビ症状）の改善効果試験を行い、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸の配合量の検討を行った。結果を表5に示す。評価基準は次の通りである。

- *◎ 男女平均の全症例中の有効率が80%以上
- 男女平均の全症例中の有効率が50%以上80%未満
- △ 男女平均の全症例中の有効率が30%以上50%未満
- × 男女平均の全症例中の有効率が30%未満

【0053】

* 【表5】

化粧水	試験例					
	1	2	3	4	5	6
(A相)						
ソルビトール	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
グリセリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
レゾルシン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
イオン交換水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
(B相)						
17-octadecenoic acid	0.001	0.005	0.008	0.01	0.1	1
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマ油	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
9.5%エタノール	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5
香料	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全症例中の有効率の評価	△	○	○	◎	◎	◎

【0054】表4に示した通り、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸の配合量は、0.005重量%以上が好適であることがわかる。なお、配合量の上限は、20重量%が好ましく、これを超えた配合は製剤上好ましく※

※ない。

【0055】以下、実施例をさらに挙げる。配合量はすべて重量%である。

実施例3 クリーム

(A相)

ミツロウ	10.0
パラフィンワックス	6.0
ラノリン	3.0
イソプロピルミリストート	6.0
スクワラン	8.0
流動パラフィン	26.0
ポリオキシエチレンソルビタンステアレート	2.0
ソルビタンモノステアレート	4.2
防腐剤	適量

13

14

(B相)

プロピレンジコール	2. 0
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	1. 0
9,12-octadecadiynoic acid	0. 1
精製水	残余

【0056】(調製法) A相の成分を混合し、約75°Cで加熱溶解し、これに75°Cに加熱したB相の合液を攪拌しながら加えた後、45°Cになるまで冷却しながら攪拌を続け、放置してクリームを得た。

*

* 【0057】このクリームを実施例2と同様にしてヒトに対して実使用テストを行ったところ、ニキビ症状の改善効果に優れていることが確認された。

* 【0058】

実施例4 O/W乳液型養毛料

(A相)

8,11-eicosadiynoic acid	0. 01
ポリオキシエチレン(60モル)付加硬化ヒマシ油	2. 0
グリセリン	10. 0
ジプロピレンジコール	10. 0
1,3-ブチレンジコール	5. 0
ポリエチレンジコール(分子量1500)	5. 0

(B相)

セチルイソオクタネート	10. 0
スクワラン	5. 0
ワセリン	2. 0
プロピルパラベン	2. 0

(C相)

カルボキシビニルポリマー1%水溶液	30. 0
ヘキサメタリン酸ソーダ	0. 03
イオン交換水	8. 35

(D相)

イオン交換水	4. 5
--------	------

(E相)

カセイカリ	0. 12
イオン交換水	残余

【0059】(製造法) A相、B相をそれぞれ60°Cで加熱溶解し、混合してホモミキサー処理しゲル状物質を得た。これにD相を徐々に添加しホモミキサーで分散した後、ここに溶解したC相を加え、さらに溶解したE相を添加し、ホモミキサーで乳化してO/W乳液型の養毛※

※料を得た。

* 【0060】この養毛料を実施例2と同様にしてヒトに対して実使用テストを行ったところ、その育毛作用が優れていることが確認された。

* 【0061】

実施例5 クリーム状養毛料

(A相)

5, 8, 11-eicosatriynoic acid	1. 0
流動パラフィン	5. 0
セトステアリルアルコール	5. 5
グリセリルモノステアレート	3. 0
E O(20モル)-2-オクチルドデシルエーテル	3. 0
プロピルパラベン	0. 3
香料	0. 1

(B相)

グリセリン	8. 0
ジプロピレンジコール	20. 0
ポリエチレンジコール(分子量4000)	5. 0
ヘキサメタリン酸ソーダ	0. 005

15

イオン交換水

【0062】(製造法) A相、B相をそれぞれ加熱溶解して混合し、ホモミキサーで乳化してクリーム状養毛料を得た。この養毛料を実施例1で述べたトリコグラム試*

16

残余

* 験によりヒトに対して実使用テストを行ったところ、その育毛効果が優れていることが確認された。

【0063】

実施例6 ヘアトニック

5, 8, 11, 14-eicosatetraynoic acid	10. 0
ペパーミント (1, 3-ブチレングリコール溶液)	0. 1
N, N-ジメチル-2-ドデシルアミノキシド	1. 0
ヒノキチオール	1. 0
ビタミンB ₆	0. 2
ビタミンEアセテート	0. 02
メントール	0. 2
センブリエキス	1. 0
サリチル酸	0. 1
マイカイカ (エタノール抽出液)	0. 5
プロピレングリコール	2. 0
ヒアルロン酸ナトリウム	0. 01
ポリオキシエチレン (10モル) モノステアレート	2. 0
75%エタノール	残余

【0064】

20

実施例7 ヘアトニック

5,7-docosadiynoic acid	10. 0
アルテア (エタノール抽出液)	1. 5
ヨクイニン (エタノール抽出液)	1. 5
N, N-ジメチル-2-テトラデシルアミノキシド	0. 05
ヒノキチオール	1. 0
ビタミンB ₆	0. 2
ビタミンEアセテート	0. 02
メントール	0. 2
サリチル酸	0. 1
カッコン (エタノール抽出液)	0. 5
プロピレングリコール	0. 01
ヒアルロン酸ナトリウム	0. 01
ポリオキシエチレン (10モル) モノステアレート	2. 0
70%エタノール	残余

【0065】

実施例8 ヘアトニック

9,12-octadecadiynoic acid	0. 6
95%エタノール	50. 0
グリチルリチン酸モノアンモニウム	0. 05
アルテア (エタノール抽出液)	0. 05
ヨクイニン (1, 3-ブチレングリコール溶液)	0. 05
ペパーミント (エタノール抽出液)	0. 05
サフラン (エタノール抽出液)	0. 05
ローズマリー (エタノール抽出液)	0. 05
センキュウ (エタノール抽出液)	0. 05
トウキ (エタノール抽出液)	0. 05
ジオウ (エタノール抽出液)	0. 05
マイカイカ (エタノール抽出液)	0. 05
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 1

17

N, N-ジメチル-2-トリデシルアミンオキシド	0. 5
硬化ヒマシ油エチレンオキシド(40モル)付加物	0. 5
コハク酸	適量
香料	適量
色素	適量
精製水	残余

18

【0066】

実施例9 エアゾール養毛料

(原液処方)

5, 8, 11-eicosatriynoic acid	0. 6
95%エタノール	50. 0
グリチルレチン酸	0. 1
アルテア(エタノール抽出液)	0. 05
ペパーミント(エタノール抽出液)	0. 05
センブリエキス	0. 1
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 1
N, N-ジヒドロキシメチル-2-	
デシルアミンオキシド	0. 2
硬化ヒマシ油エチレンオキシド(40モル)付加物	0. 5
乳酸	適量
乳酸ナトリウム	適量
香料	適量
色素	適量
精製水	残余

(充填処方)

原液	50. 0
液化石油ガス	50. 0

【0067】原液処方を溶解した後、これを缶に充填し、バルブ装着後、ガスを充填する。この養毛料を上記トリコグラム試験によりヒトに対して実使用テストを行ったところ、その育毛効果が優れていることが確認された。

【0068】

【発明の効果】以上詳述したように本発明のステロイド*

* 5 α -リダクターゼ活性阻害剤は、3重結合を1つ以上有する不飽和脂肪酸及び／又はその誘導体を有効成分とするので、特に優れたステロイド5 α -リダクターゼ阻害効果を有し、医薬品、医薬部外品、化粧品等の分野において養毛料、ニキビ治療用皮膚外用剤等に有効に用いられ得る。

フロントページの続き

(51) Int.CI.*

A 61 P 17/14
43/00

識別記号

111

F I

A 61 P 17/14
43/00

テーマコード(参考)

111

F ターム(参考) 4C083 AA082 AA112 AB032 AB282
AC012 AC022 AC092 AC102
AC122 AC132 AC182 AC251
AC292 AC302 AC352 AC402
AC422 AC432 AC442 AC472
AC482 AC562 AC782 AD042
AD092 AD332 AD512 AD532
AD552 AD632 AD662 BB60
CC04 CC05 CC37 DD08 DD33
EE14 EE22
4C206 AA01 AA02 DA03 MA01 MA04
NA14 ZA89 ZA92 ZC20

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-003371

(43)Date of publication of application : 09.01.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/19
A61K 7/00
A61K 7/06
A61P 17/10
A61P 17/14
A61P 43/00

(21)Application number : 2000-186567

(71)Applicant : SHISEIDO CO LTD

(22)Date of filing : 21.06.2000

(72)Inventor : NAKAZAWA YOSUKE
TAJIMA MASAHIRO

**(54) STEROID 5 α -REDUCTASE INHIBITOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION,
COSMETIC COMPOSITION, HAIR TONIC AND SKIN DAMAGE TREATING AGENT
CONTAINING THE INHIBITOR AS ACTIVE COMPONENT**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a steroid 5 α -reductase activity inhibiting agent having especially excellent steroid 5 α -reductase activity inhibiting effect and effectively usable as a hair tonic, a skin care preparation for the treatment of acne (acne vulgaris), or the like, in the field of pharmaceuticals, quasi drugs, cosmetics, and the like, and a pharmaceutical composition, cosmetic composition, hair tonic and a skin damage treating agent containing the inhibiting agent.

SOLUTION: The 5 α -reductase activity inhibiting agent, pharmaceutical composition, cosmetic composition, hair tonic and skin damage treating agent contain an unsaturated fatty acid containing one or more triple bonds and/or its derivative, especially an unsaturated fatty acid expressed by the formula C_nH_mO₂ [the number of carbon atoms (n) is 12-28; and the number of hydrogen atoms (m) is (n-8) to (2n-4)] and/or its derivative as active components.

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]A steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent which contains unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination, and/or its derivative as an active principle.

[Claim 2]Unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination in the activity inhibition agent according to claim 1 is formula $C_n H_m O_2$. A steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent, wherein several n [carbon atom is unsaturated fatty acid expressed with hydrogen atom several[12-28, and] meter= (n-8) - (2n-4)].

[Claim 3]In the activity inhibition agent according to claim 1 or 2, unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination 17-octadecynoic acid, 9, 12-octadecadiynoic acid, 8, 11-eicosadiynoic acid, 5, 8, 11-eicosatriynoic acid, A steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent being one sort chosen from a compound of a group which consists of 5, 8, 11, 14-eicosatetraynoic acid, and 5,7-docosadiynoic acid, or two sorts or more.

[Claim 4]A constituent for medicines which makes an active principle the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent according to any one of claims 1 to 3.

[Claim 5]A constituent for medicines, wherein content of unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination in the constituent for medicines according to claim 4 is 0.005 to 20 % of the weight.

[Claim 6]A cosmetics constituent which makes an active principle the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent according to any one of claims 1 to 3.

[Claim 7]A cosmetics constituent, wherein content of unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination in the cosmetics constituent according to claim 6 is 0.005 to 20 % of the weight.

[Claim 8]A charge of hair growing which makes an active principle the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent according to any one of claims 1 to 3.

[Claim 9]A dermopathy treating agent which makes an active principle the steroid 5alpha-

reductase activity inhibition agent according to any one of claims 1 to 3.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]This invention relates to the effect improvement of the medical-application constituent containing a steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent and it, a cosmetics constituent especially the charge of hair growing, and a dermopathy treating agent.

[0002]

[Description of the Prior Art]Conventionally, a male type bald head, a psoriasis, the seborrhea, and a pimple (acne vulgaris) let a male sex hormone, the metabolite from a male sex hormone, etc. be the causes. In particular, testosterone which is main male sex hormones was metabolized by 5alpha-dihydroxytestosterone (DHT) by steroid 5alpha-reductase, and it became clear by research in recent years that this is the cause which causes various dermopathies.

[0003]It has become clear that steroid 5alpha-reductase activity is higher than the temporal region as which thin hair is not regarded for the direction of the parietal region as which thin hair is regarded in male pattern hair loss, While DHT combines with the receptor of an intracellular core and promotes growth of a sebaceous gland, it shall act also on hair mother cells, cell growth shall be controlled, and growth of hair shall be barred.

[0004]For this reason, research of a substance which checks the activity of female sex hormone agents, such as estradiol, an antiandrogen agent, and the steroid 5alpha-reductase for which the metabolic turnover from testosterone to DHT is managed especially these days is progressing to the conventional charge of hair growing.

[0005]Furthermore by the latest research, to human steroid 5alpha-reductase. It becomes clear that at least two kinds of isozymes, Type I which exists in an organization at large, and Type II which mainly exists in male sex hormone target tissues, such as a prostate gland, etc., exist, and the pursuit of the substance which checks each type specifically is advanced. In the

human scalp hair follicle, Type I and both the types of Type II exist, and participating in advance of male pattern hair loss has both been solved.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, in the above-mentioned conventional technology, a hormone drug needs side effects and the use under the field of safety to a medical practitioner management, the cosmetics for general consumers have regulation of a combination standard, and there is a limit in use to cosmetics.

[0007] On the other hand, about a steroid 5alpha-reductase activity inhibition substance. it is found out in various plant extracts and the report is also carried out (JP,60-146829,A.) It has not resulted to such an extent that 63-88121, 64-3125, JP,6-47554,B, etc. may be [in / in that the field of its operation and effect is insufficient as for each of these **** / safety and a cost aspect] satisfied enough.

[0008] In view of said conventional technology, succeed in this invention, and the purpose, In [have the steroid 5alpha-reductase activity inhibition effect of having excelled especially, and] the field of drugs, quasi drugs, cosmetics, etc., It is in providing the medical-application constituent, the cosmetics constituent, the charge of hair growing, and dermopathy treating agent containing the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent and it which may be used effective in the charge of hair growing, the skin external preparations for a pimple (acne vulgaris) therapy, etc.

[0009]

[Means for Solving the Problem] This invention persons found out having the steroid 5alpha-reductase inhibition effect of having excelled in unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination extremely, as a result of repeating research wholeheartedly, in order to solve an aforementioned problem. This invention is based on these knowledge.

[0010] That is, a steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention contains unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination, and/or its derivative as an active principle.

[0011] Unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination in a steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention is formula $C_n H_m O_2$ especially. It is preferred for several n [carbon atom that it is the unsaturated fatty acid expressed with hydrogen atom several[12-28, and] meter= (n-8) - (2n-4)].

[0012] In a steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention, Unsaturated fatty acid which it has one or more 3-fold combination 17-octadecynoic acid, 9, 12-octadecadiynoic acid, 8, 11-eicosadiynoic acid, It is preferred that it is one sort chosen from a compound of a group which consists of 5, 8, 11-eicosatriynoic acid, 5, 8, 11, 14-eicosatetraynoic acid and 5, and 7-docosadiynoic acid, or two sorts or more.

[0013] A constituent for medicines of this invention makes an active principle said steroid

5alpha-reductase activity inhibition agent. In a constituent for medicines of this invention, it is preferred that content of unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination is 0.005 to 20 % of the weight.

[0014]A cosmetics constituent of this invention makes an active principle a steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent. In a cosmetics constituent of this invention, it is preferred that content of unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination is 0.005 to 20 % of the weight.

[0015]A charge of hair growing of this invention makes an active principle a steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent. A dermopathy treating agent of this invention makes an active principle a steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent.

[0016]

[Embodiment of the Invention]Hereafter, this invention is explained in full detail. The steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention and the constituent for medicines, and a cosmetics constituent make an active principle the unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination as mentioned above, and/or its derivative.

[0017]The unsaturated fatty acid which have one or more 3-fold combination which can serve as an active principle of the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention and a constituent. Especially as long as the safety to a human body is secured, it is not limited, but the unsaturated fatty acid which a carbon number is 28 or less [12 or more], and has one or more 3-fold combination is preferred. Specifically For example, 17-octadecynoic acid, 9, 12-octadecadiynoic acid, 8, 11-eicosadiynoicacid, 5, 8, 11-eicosatriynoic acid, 5, 8, 11, 14-eicosatetraynoic acid and 5, and 7-docosadiynoic acid etc. can be mentioned. The unsaturated fatty acid which has one or more double bonds other than one or more 3-fold combination can also be included.

[0018]The unsaturated fatty acid which have these one or more 3-fold combination, or those derivatives can be manufactured by a respectively publicly known method. Of course, a commercial item can be used.

[0019]The unsaturated fatty acid which have these one or more 3-fold combination. It has the strong steroid 5alpha-reductase inhibition effect, the hair-growing effect, and a dermopathy curative effect, and it is independent or these can be made into the active principle of this invention steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent and a constituent combining two or more sorts.

[0020]this invention steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent and a constituent, the various constituents for medicines in the medicine and the cosmetics field for prevention and treatment, such as condition relevant to steroid since it excels in steroid 5alpha-reductase inhibition effect 5alpha-reductase activity,. It can use for a cosmetics constituent etc. and can specifically use for prevention of prevention of a pimple (acne vulgaris), the cosmetics for

treatment, and the comprehensive acne and the medicinal preparation for treatment, a dermopathy treating agent, the charge of hair growing of the hair, etc. It is used with "hair growing" here with hair fostering, hair-growing promotion, the prevention from depilation, and the concept that advances and includes itch depressant action etc. further.

[0021]this invention steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent and a constituent, Of course, it may be used for the prevention or the therapy of injury or a disease resulting from operations of steroid 5alpha-reductase other than the above, and it is not limited to skin external use and may blend a diluent, an excipient, etc. according to the purpose of use. A pharmaceutical form may also be arbitrary, and any of the object for taking orally and the pharmaceutical form for parenteral may be sufficient, for example, it can be considered as the pharmaceutical preparation of the pharmaceutical form of a liquid, sirupy, and a tablet. In order to consider it especially as liquid preparations, a physiological salt solution, ethanol, and a 1,3-butylene glycol can be used as a diluent or a carrier.

[0022]In this invention, the derivative of the unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination is also included in this invention within the limits. concrete -- as the mode of this derivative -- monoglyceride and a jig resaler -- the salt etc. which are permitted on the salt, ester, the amide and dibasic acid which are permitted on ide, triglyceride, and medicine manufacture study, or its medicine manufacture study are mentioned.

[0023]In order to consider it as creamy pharmaceutical preparation, higher fatty acid, higher alcohol, ester, etc. can be used as a carrier.

[0024]When using the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention as the constituent for medicines, and a cosmetics constituent, since the dose may be changed according to a dosage-forms gestalt or the purpose of using a constituent, etc., it is not specified, but generally it is about 4-10 ml per day. Into the constituent for medicines, or a cosmetics constituent, preferably, 0.005 to 20% of the weight, the unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination which is the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agents of this invention, and/or its derivative are blended so that it may become 0.001 to 10 % of the weight more preferably. At less than 0.005 % of the weight, it may be difficult to fully demonstrate this invention effect, and if it, on the other hand, exceeds 20 % of the weight, it is not desirable on pharmaceutical preparation.

[0025]When the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention is used for the charge of hair growing, Carpronium chloride besides alkoxy carbonyl pyridine N-oxide, Amino acid, such as vasodepressor, such as a sialid extract and an acetylcholine derivative, serine, and methionine. Vitamins, such as vitamin B₆, vitamin E and its derivative, and biotin.

Female sex hormone agents, such as skin-functions sthenia agents, such as nicotinic acid ester species, such as pantothenic acid and its derivative, glycyrrhetic acid and its derivative, and nicotinic acid benzyl, and cepharanthin, and estradiol, etc. may be blended

simultaneously. The additive agent usually used for the charge of hair growing, for example, hinokitiol, Hexachlorophene, benzalkonium chloride, cetyl pyridinium chloride, Antimicrobial agents, such as undecylenic acid, trichlorocarbanilide, and bithionol, Drugs, such as pick-me-ups, such as menthol, salicylic acid, zinc and its derivative, lactic acid, and its alkyl ester, Amino acid, such as protease inhibitors, such as organic acid, such as citrate, and tranexamic acid, and arginine. Olive oil, squalane, a liquid paraffin, the isopropyl myristate, Polyhydric alcohol, such as oil, such as higher fatty acid and higher alcohol, glycerin, and propylene glycol, the other world side active agent of those, perfume, an antioxidant, an ultraviolet ray absorbent, coloring matter, ethanol, water, a moisturizer, a thickener, etc. can be suitably blended in the range which does not spoil the effect of this invention.

[0026]The steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention and the constituent for medicines, and a cosmetics constituent, It has the steroid 5alpha-reductase inhibition effect of having excelled especially, and may be especially used in the field of drugs, quasi drugs, cosmetics, etc. effective in the charge of hair growing, the dermopathy treating agent for a pimple (acne vulgaris) therapy, etc.

[0027]

[Example]Next, an example is given and this invention is explained still more concretely. Thereby, this invention is not limited. Loadings are weight %.

[0028](Example 1) the measuring method of the steroid 5alpha-reductase inhibition effect of a :this invention steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent, and tricot -- the gram examining method went for the following to pass.

[0029]I. Measurement of the inhibition effect classified by type of the measurement steroid 5alpha-reductase of the inhibition effect classified by type of steroid 5alpha-reductase can be performed by the following methods.

[0030]Namely, for measurement of the type I specific inhibition effect of steroid 5alpha-reductase. The normal human liver cell (Chang Liver) which is mainly producing Type I, the hair papilla cell of the Homo sapiens hair, etc. are used preferably, The Homo sapiens newborn infant prepuce (Hs-68), a prostate cell, etc. which are mainly producing Type II are preferably used for measurement of the type II specific inhibition effect of steroid 5alpha-reductase. In this example, the normal human liver cell (Chang Liver) was used for measurement of type I inhibition, and the viable cell of the Homo sapiens newborn infant preputial gland ***** (Hs-68) was used for measurement of type II inhibition.

[0031]Using each cell of these Homo sapiens origin, in cell culture supernatant liquid by work of the steroid 5alpha-reductase in a cell membrane. Testosterone measures the quantity returned to DHT, or the quantity in which androstenedione is returned to the androstanedione, and it can evaluate by asking for a 5alpha-reductase inhibition rate according to the expression shown below. In this example, when androstenedione measured the quantity returned to the

androstanedione, it carried out. The result of the steroid 5alpha-reductase inhibition effect examination which used as the examined substance the unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination is shown in Table 1.

[0032]

[Equation 1]5alpha-reductase inhibition rate (%) = [1- (DHT generated amount when not adding a DHT generated amount / examined substance when an examined substance is added)] x100 [0033]

[Table 1]

Inhibition rate (%)

Examined substance Brief sketch Sample concentration : 10microM. Type 1 Type 217-octadecenoic.acid (*1) C18:1 51.2. 54.7 . CH^{**}C. (CH₂)₁₅COOH9 and 12-octadecadiynoic acid C18:2 77.8 72.3 H₃C(CH₂)₄C^{**}CCH₂C^{**}C(CH₂)₇COOH8, 11-eicosadiynoic acid (*2). C20:2 66.9 62.0 H₃C(CH₂)₅C^{**}CCH₂C^{**}C(CH₂)₆COOH5, 8, and 11-eicosatriynoic acid (*3) C20:3. 50.6 60.3H₃C(CH₂)₇C^{**}CCH₂C^{**}CCH₂C^{**}C(CH₂)₃COOH5, 8 and 11, and 14-eicosatetraynoic acid (*4). C20:4 69.5 66.9 H₃C(CH₂)₄C^{**}CCH₂C^{**}CCH₂C^{**}CCH₂C^{**}C(CH₂)₃COOH5. 7-docosadiynoic acid. C22:2 58.4 50.8 H₃C(CH₂)₁₃C^{**}CC^{**}C(CH₂)₃COOH*1

trivial-name: -- 17-ODA*2 trivial-name: -- EDYA*3 trivial-name: -- ETI*4 trivial-name: -- ETYA

[0034]For comparison below, although it has a double bond, the result of the steroid 5alpha-reductase inhibition effect examination which used as the examined substance the unsaturated fatty acid which does not have 3-fold combination is shown in Table 2.

[0035]

[Table 2]

Inhibition rate (%)

Examined substance Brief sketch Sample concentration : 10microM. Type 1 Type 2cis-6-octadecenoic.acid (*1) C18:1 1.4 4.9. H₃C. (CH₂)₁₀CH=CH. (CH₂)₄COOHcis-9-octadecenoic acid (*2) C18:1 2.7 2.4 H₃C(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇COOHcis-9, 12-octadecadienoic acid (*3).

C18:2 9.1 5.1 H₃C(CH₂)₄CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₇COOHcis-5, 8, and 11-eicosatrienoic acid (*4). C20:3 2.0 7.1 H₃C(CH₂)₇CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₃COOHcis-8, 11,

and 14-eicosatrienoic. acid (*5) C20:3 8.5 H₃C(CH₂)₄CH=CHCH₂CH=CHCH₂5.7 CH=CH.

(CH₂)₆COOHcis-11, 14, and 17-eicosatrienoic acid C20:3 5.0 5.5

H₃CCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CH. ₉COOHcis-5, 8, 11 (CH₂), 14-eicosatetraenoic. acid

(*6) C20:4 5.8 9.8. H₃C(CH₂)₄CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₃COOH*1

Trivial name :P etroselinic acid*2.trivial name: -- Oleic acid*3 trivial-name: -- Linoleic acid*4

trivial-name: -- MEAD acid*5 trivial-name: -- Homo-gamma-linolenic acid *6 trivial-name: -- Arachidonic acid[0036]It turned out that each unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination has an effect which checks powerfully both Type I of steroid 5alpha-reductase, and the type II as shown in Table 1. on the other hand, it turns out that the effect which checks both Type I of steroid 5alpha-reductase and the type II becomes about [of having one or more 3-fold combination / of unsaturated fatty acid] 1/10 as each unsaturated fatty acid which does not have 3-fold combination was shown in Table 2. 5 of Table 1, 8, 11-eicosatrienoic acid, and cis-5 of Table 2, 8, 11-eicosatrienoic acid, Although the position of 3-fold combination and a double bond is the same compound, 5, 8 and 11 of Table 1, 14-eicosatetraynoic acid, and cis-5 of Table 2, 8 and 11 and 14-eicosatetraenoic acid, It turns out that the effects which check steroid 5alpha-reductase differ extremely.

[0037]II. tricot -- the effect of this invention about the charge of gram examination hair growing (namely, hair-growing promotion or prevention from depilation) -- the following tricot -- it can evaluate by doing a gram examination.

[0038](Preparation of a specimen) 0.1% of the weight, to 70 % of the weight of 95% ethanol, the hydrogenated-castor-oil ethylene oxide (40 mol) addition was added 0.5% of the weight, and the churning dissolution of 5, 8, 11, and 14-eicosatetraynoic acid was carried out at it. Next, it added and mixed and the liquefied charge of hair growing was prepared until it became 100% of the weight about ion exchange water. As contrast, the constituent (contrast article) which does not contain the above 5, 8, 11, and 14-eicosatetraynoic acid was prepared.

(Tricot evaluation by gram examination)

[0039]using the above-mentioned specimen (this invention article and a contrast article) -- a male panel (18 persons) -- tricot -- the gram examination was done.

[0040]That is, the hair root of the epilated hair hair use before of a specimen and after use was observed under the microscope, the number of body ** term hair roots was calculated from the gestalt of the hair root, and the change in the rate compared the hair restoring effect of the charge of hair growing. A resting phase hair root is a hair root of the hair at which growth stopped, and it is admitted that those who appeal against depilation have more rates of this resting phase hair root than a normal person.

[0041]A contrast article to the scalp of ten male panels for this invention article specifically to the scalp of other eight male panels. respectively -- a bis die -- 2 ml carrying out month-long continuation at a time for six months once, it applying, and the epilation being carried out per [of every 100 each] test subject just before spreading and immediately after the end of six-month question spreading, and, The rate of the resting phase hair root before and behind spreading was investigated, and the change to (the rate of the resting phase hair root before spreading) of (the rate of the resting phase hair root after spreading) was investigated and measured. A result is shown in Table 3.

[0042]

[Equation 2][(the resting phase hair root after spreading comparatively) /(the resting phase hair root before spreading comparatively)] x100 (%)

[0043]

[Table 3]

Test sample This invention constituent Not less than 30% of contrast article reduction four 0 15 to 30% reduction Five persons 0 person**15% 1 person 0 person 15 - increase [in zero 4 increase / in 30% / not less than 30%] zero four-person effect judging Effective Invalid[0044]It was checked that the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention is excellent in the hair restoration effect as shown in Table 3.

[0045]The improvement-effect examination example 2 of the acne vulgaris (pimple condition): The face toilet of the following presentation was prepared as a face toilet specimen.Loadings are weight %.

(A phase)

Sorbitol 3.0 glycerin 5.0 Resorcinol 0.02 ion exchange water ** Part (B phase)
17-octadecynoic acid 0.1 Polyoxyethylene (60) hydrogenated-castor-oil 0.5 95% ethanol 20.5
Perfume ** Quantity[0046](Method of preparation) Having carried out the mixture solution of each ingredient of an A phase, and ****(ing) the mixed solution of a B phase to this, in addition, it was considered as the homogeneous solution, and face toilet was prepared.

[0047]The constituent which does not blend 17-octadecynoic acid as an ingredient of the above-mentioned face toilet was prepared as a contrast article.

[0048]40 boys of 13-23 years old of age and 40 women were used as the panel using the above-mentioned specimen (this invention article and a contrast article), twice, a little face toilet was applied after washing its face, and the improvement effect of pimple condition was judged in accordance with the following valuation basis every day two weeks afterward. A result is shown in Table 4.

[0049](Valuation basis)

complete recovery: Higher efficacy whose condition was completely lost: the improvement effect was accepted remarkably -- effective : Invalidity to which condition became light generally: It is before and after use and change was not seen by condition. [0050]

[Table 4]

Test sample This invention constituent According to contrast character Man Woman Man Woman evaluation Complete recovery Five four zero zero person Higher efficacy Eight five zero zero person Effective Six six five three persons Ratio of consumed water in an invalid one five 15 12-person all case 95% 75% 25% 15%[0051]It was checked that this invention steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent is excellent in the improvement effect of the acne vulgaris (pimple condition) as shown in Table 4.

[0052]The face toilet of the following presentation was prepared to the next as a specimen, the improvement effect examination of said acne vulgaris (pimple condition) was done on it, and the loadings of the unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination were examined. A result is shown in Table 5. The valuation basis is as follows.

O In the ratio of consumed water in all the cases of a not less than 50% of less than 80%** man-and-woman average, the ratio of consumed water in all the cases of a less than [more than 30%50%] x man-and-woman average is [the ratio of consumed water in all the cases of a man-and-woman average / the ratio of consumed water in all the cases of a more than 80% O man-and-woman average] less than 30%. [0053]

[Table 5]

Face toilet Example of an examination Example of an examination Example of an examination Example of examination .Example of an examination Example of examination 1 2 3 4 5 6 (A phase).Sorbitol 3.0 3.0 3.0 3.0 3.0 3.0 glycerin 5.0 5.0 5.0 5.0 5.0 5.0 resorcinol 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 ion exchange water Remainder Remainder Remainder Remainder Remainder Remainder Remainder (B phase)

17-octadecynoic acid. 0.001 0.005 0.008 0.01. 0.1 One polyoxyethylene (60) hydrogenated-castor-oil . 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.595% ethanol 20.5 20.5 20.5 20.5 20.5 20.5 perfume Optimum dose Optimum dose Optimum dose Optimum dose Optimum dose Evaluation ** O O O O O of the ratio of consumed water in all the optimum dose cases[0054]The loadings of the unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination are understood that 0.005 % of the weight or more is preferred as shown in Table 4. As for the maximum of loadings, 20 % of the weight is preferred, and the combination beyond this is not preferred on pharmaceutical preparation.

[0055]Hereafter, an example is given further. All loadings are weight %.

Example 3 Cream (A phase)

Yellow-bees-wax 10.0 Paraffin wax . 6.0 Lanolin 3.0 isopropyl-myristate 6.0 Squalane 8.0 liquid paraffin 26.0 polyoxyethylene sorbitan stearate 2.0 sorbitan monostearate 4.2 antiseptic ** Quantity (B phase)

Propylene glycol 2.0 Polyoxyethylene (60) hydrogenated-castor-oil 1.0 9 and 12-octadecadiynoic acid 0.1 Purified water ** Complementary[0056](Method of preparation) The ingredient of the A phase was mixed, heating and dissolving were carried out at about 75 **, after adding stirring **** of the B phase heated at 75 ** at this, cooling until it became 45 **, stirring was continued and neglected and cream was obtained.

[0057]In this cream, when the practical use test was done to Homo sapiens like Example 2, excelling in the improvement effect of pimple condition was checked.

[0058]

The charge of example 4 O/W milky lotion type hair growing (A phase)

8 and 11-eicosadiynoic acid. 0.01 polyoxyethylene (60 mol) addition hydrogenated-castor-oil

2.0 glycerin 10.0 dipropylene-glycol 10.0 1,3-butylene-glycol 5.0 polyethylene glycol (molecular weight 1500) -- 5.0 (B phase)

Cetyl isooceta NETO 10.0 squalane 5.0 vaseline 2.0 Propylparaben 2.0 (C phase)

Carboxyvinyl polymer 1% solution 30.0 sodium hexametaphosphate 0.03 ion-exchange-water 8.35 (D phase)

Ion-exchange-water 4.5 (E phase)

Caustic-potash 0.12 ion exchange water ** Complementary[0059](Manufacturing method) The heating and dissolving of an A phase and the B phase were carried out at 60 **, respectively, it mixed, homomixer processing was carried out, and gel material was obtained. After adding D phase gradually to this and distributing by a homomixer, C phase dissolved here was applied, E phase dissolved further was added, it emulsified by the homomixer, and the O/W milky lotion type charge of hair growing was obtained.

[0060]In this charge of hair growing, when the practical use test was done to Homo sapiens like Example 2, it was checked that that hair restoring effect is excellent.

[0061]

The charge of example 5 creamy hair growing (A phase)

5, 8, and 11-eicosatriynoic. acid 1.0 liquid paraffin 5.0 cetostearyl-alcohol 5.5 glyceryl monostearate 3.0 EO(20 mol)-2-octyldodecyl ether 3.0 propylparaben 0.3 perfume 0.1 (B phase)

Glycerin 8.0 dipropylene-glycol 20.0 Polyethylene-glycol (molecular weight 4000) 5.0 sodium-hexametaphosphate 0.005 ion exchange water ** Complementary[0062](Manufacturing method) The heating and dissolving of an A phase and the B phase were carried out, respectively, and it mixed, it emulsified by the homomixer, and the charge of creamy hair growing was obtained. the tricot which stated this charge of hair growing in Example 1 -- when the practical use test was done to Homo sapiens by gram examination, it was checked that that hair restoration effect is excellent.

[0063]

Example 6 The hair tonics 5 and 8 and 11,14-eicosatetraynoic. acid 10.0 Peppermint (1,3-butylene-glycol solution) 0.1 N,N-dimethyl- 2-dodecylamine-oxide 1.0 Hinokitiol 1.0 vitamin-B₆ 0.2 vitamin-E acetate . 0.02 Menthol 0.2 Sialid extract . 1.0 salicylic acid [] -- a 0.1 mica

cuttlefish (ethanol extract) -- 0.5 propylene-glycol 2.0 hyaluronate sodium [] -- 0.01 polyoxyethylene (10 mol) monostearate 2.0 75% ethanol ** Complementary[0064]

Example 7 The hair tonic 5 and 7-docosadiynoic.acid 10.0 The althea (ethanol extract). 1.5 Coix seed (ethanol extract). 1.5 N,N-dimethyl- 2-tetradecylamine-oxide . 0.05 hinokitiol 1.0 vitamin-B₆ 0.2 vitamin-E acetate 0.02 menthol 0.2 salicylic acid [] -- 0.1 pueraria root (ethanol extract) -- 0.5 -- propylene glycol 0.01. Hyaluronate sodium 0.01 polyoxyethylene (10 mol) monostearate 2.0 70% ethanol ** Complementary[0065]

example 8 hair-tonic 9,12-octadecadiynoic acid 0.6 95% ethanol 50.0 mono- glycyrrhizate ammonium 0.05 althea (ethanol extract) -- 0.05 -- a coix seed (1,3-butylene-glycol solution).0.05 Peppermint (ethanol extract). 0.05 A crocus (ethanol extract). 0.05 A rosemary (ethanol extract). 0.05 A cnidium rhizome (ethanol extract). 0.05 angericae radix (ethanol extract) 0.05. 0.1 N,N-dimethyl- 2-tridecylamine-oxide 0.5 hydrogenated-castor-oil ethylene-oxide (40 mol) addition Rehmannia Root (ethanol extract) -- 0.05 -- mica cuttlefish (ethanol extract) 0.05 sodium lauryl sulfate. 0.5 Succinic acid ** Quantity Perfume ** Quantity Coloring matter ** Quantity Purified water ** Complementary[0066]

charge of example 9 aerosol hair growing (undiluted solution formula)

5, 8, and 11-eicosatriynoic. acid 0.6 95% ethanol 50.0. Glycyrrhetic acid 0.1 althea (ethanol extract). 0.05 Peppermint (ethanol extract). 0.05 Sialid extract 0.1 sodium-lauryl-sulfate . 0.1 N,N-dihydroxymethyl- 2- decylamine-oxide 0.2 hydrogenated-castor-oil ethylene oxide (40 mol) addition 0.5 Lactic acid ** Quantity Sodium lactate ** Quantity Perfume ** Quantity Coloring matter ** Quantity Purified water ** Complementary (restoration formula)

Undiluted solution 50.0 liquefied-petroleum-gas 50.0[0067]After dissolving an undiluted solution formula, a can is filled up with this and it is filled up with gas after valve wearing. this charge of hair growing -- the above -- tricot -- when the practical use test was done to Homo sapiens by gram examination, it was checked that that hair restoration effect is excellent.

[0068]

[Effect of the Invention]As explained in full detail above, the steroid 5alpha-reductase activity inhibition agent of this invention, Since the unsaturated fatty acid which has one or more 3-fold combination, and/or its derivative are made into an active principle, it has the steroid 5alpha-reductase inhibition effect of having excelled especially, and may be used in the field of drugs, quasi drugs, cosmetics, etc. effective in the charge of hair growing, the skin external preparations for a pimple therapy, etc.

[Translation done.]